

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶

A61K 31/135

(45) 공고일자 2002년 11월 22일

(11) 등록번호 10-0339874

(24) 등록일자 2002년 05월 25일

(21) 출원번호	10-1996-0704203	(65) 공개번호	특 1997-0700491
(22) 출원일자	1996년 08월 02일	(43) 공개일자	1997년 02월 12일
번역문 제출일자	1996년 08월 02일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1995/01190	(87) 국제공개번호	WO 1995/20949
(86) 국제출원일자	1995년 02월 03일	(87) 국제공개일자	1995년 08월 10일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 그루지야 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 리투아니아 라 트비아 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로 베니아 슬로바키아 AP ARIP0특허 : 케냐 말라위 수단 EA 유라시아특허 : 아르메니아 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 롤센부르크 네덜란드 포르투칼 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		

(30) 우선권주장 08/190,924 1994년 02월 03일 미국(US)

(73) 특허권자 크놀 게임베하

독일 루드빅스하펜 67061 크놀스트라쎄

(72) 발명자 바르가스, 레이몬

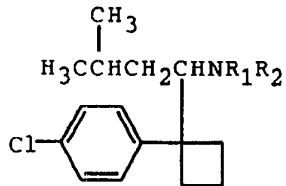
미국 7 1 루이지애나 메타이리 맨슨 애비뉴 2001

(74) 대리인 장수길

심사관 : 백경업**(54) 글루코오스 내성을 개선하기 위한 제약 조성을****명세서**

<1> 본 발명은 손상된 글루코오스 내성 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM) 환자의 글루코오스 내성을 개선시키기 위한 방법에 관한 것이다.

<2> 본 발명에 따라서, 치료 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 그의 제약적으로 허용되는 염을 제약적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는 (comprising), 손상된 글루코오스 내성 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM) 환자의 글루코오스 내성을 개선시키기 위한 방법이 제공된다.



<4> 상기 식에서,

<5> R₁ 및 R₂는 독립적으로 H 또는 메틸이다.

<6> 화학식(I)의 바람직한 화합물은 N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 또는 그의 염, 예를 들어, 염산염이다.

<7> N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 또는 그의 염과 같은 화학식(I) 화합물의 제조 방법 및 우울증 치료의 용도는 영국 특허 명세서 제 2098602호에 기재되어 있다. 파킨슨씨 병의 치료를 위한, N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 또는 그의 염과 같은 화학식(I) 화합물의 용도는 국제 출원 공개 제WO 88/06444호에 기재되어 있다. 뇌기능 장애 치료에 있어서의 N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 또는 그의 염의 용도는 미국 특허 제4939175호에 기재되어 있다. 비만증 치료에 있어서의 N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 염산염의 용도는 국제 출원 공개 WO 제90/06110호에 기재되어 있다. 이 화합물의 특히 바람직한 형태는 N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 염산염 일수화물(시부트라민 염산염: sibutramine hydrochloride)으로서, 이는 유럽 특허 제230742호에 기재되어 있다.

<8> 화학식(I)의 화합물이 키랄 중심을 갖는다는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 화학식(I)의 화합

물이 하나의 카를 중심을 함유할 때, 이는 두개의 에난티오머 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 개개의 에난티오머 및 에난티오머 혼합물의 용도를 포함한다. 에난티오머는 당분야 통상의 숙련가에 알려진 방법, 예를 들어, 결정화에 의해 분리될 수 있는 복합체 또는 디아스테레오아이소머 염을 형성시키거나; 예를 들어, 결정화, 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 디아스테레오아이소머 유도체 형성을 통해서나; 하나의 에난티오머를 에난티오머 특이적 시약과 선택적 반응, 예를 들어, 효소적 산화 또는 환원 반응시킨 후 이어서 변형 및 비변형된 에난티오머를 분리하거나; 또는 예를 들어, 결합된 키랄 리간드가 있는 실리카와 같은 키랄 지지체상 또는 키랄 용매의 존재하와 같은 키랄 환경에서 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피하여 분할시킬 수 있다. 상기 분리 방법중 하나에 의해 목적하는 에난티오머가 다른 화합물을 종으로 전환되는 경우, 목적하는 에난티오머 형태를 생성시키기 위한 흐름 단계가 필요함은 자명하다. 별법으로, 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용한 비대칭 합성법에 의하거나, 또는 비대칭 전환에 의해 하나의 에난티오머를 다른 에난티오머로 전환시킴으로써 특정 에난티오머를 합성할 수 있다.

<9> 화학식(I)의 화합물을 공지된 약물 투여 형태 어느 것으로나 투여될 수 있다. 투여될 화합물의 양은 환자의 연령, 증상의 정도, 환자의 과거 약물 투여 경력 등을 포함하는 여러 인자에 따라 달라질 것이며, 담당의의 적절한 투여량 결정 범위내일 것이다, 일반적으로 투여량은 1일 0.1 내지 50 mg, 바람직 하게는 1 내지 30 mg를 1회 이상의 횟수로 나누어 투여한다.

<10> 경구 투여 형태는 본 발명에 사용하기에 바람직한 형태로서, 이들은 공지된 형태, 예를 들어, 정제, 캡슐제, 과립제, 시럽제 및 수성 또는 오일 혼탁제이다. 이들 제형의 제조에 사용되는 부형제는 제약업계에 알려진 부형제이다. 정제는 활성 화합물과 충전제, 예를 들어, 인산 칼슘: 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분: 윤활제, 예를 들어, 스테아르산 마그네슘: 결합제, 예를 들어, 미세결정 셀룰로오스 또는 폴리비닐파리돈 및 공지 방법으로 혼합물을 탄정하는데 당업계에서 사용되는 기타 임의의 성분들의 혼합물로부터 제조될 수 있다. 정제는 경우에 따라 공지의 방법 및, 예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트를 사용하는 장용피를 포함하는 부형제를 사용하여 피복할 수 있다. 정제는 또한 본 발명의 화합물을 서방출시키도록 당분야 공지의 기술로 제형화시킬 수 있다. 그러한 정제는, 경우에 따라, 예를 들어, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 사용하는 공지의 방법으로 장용피로 피복될 수 있다. 마찬가지로 부형제를 첨가하거나 첨가하지 않은 채로 활성 화합물을 함유한 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐을 공지의 방법으로 제조할 수 있으며, 경우에 따라, 공지의 방법으로 장용피를 입힐 수 있다. 캡슐의 내용물은 활성 화합물이 서방출되도록 제형화될 수 있다. 정제 및 캡슐제는 편리하게는 각각 활성 화합물 1 내지 50 mg를 함유할 수 있다.

<11> 경구 투여를 위한 다른 투여 형태에는, 예를 들어, 수성 매질 중 나트륨 카르복시 메틸셀룰로오스와 같은 비독성 혼탁화제의 존재하에 활성 화합물을 함유하는 수성 혼탁제; 및 적절한 식물유, 예를 들어, 아라키스 오일중에 본 발명의 화합물을 함유하는 오일성 혼탁제를 포함한다. 활성 화합물은 추가의 부형제를 가하거나 가하지 않고 과립제로 제형화시킬 수 있다. 과립제는 환자에 의해 직접 섭취되거나 섭취전 적절한 액상 담체(예를 들어, 물)에 가한 후 섭취될 수 있다. 과립제는 봉해제, 예를 들어 액체 매질중에서의 분산을 촉진시키기 위해 산 및 탄산염 또는 중탄산염으로부터 제조한 비등제를 함유할 수 있다.

<12> 화학식(I)의 치료 활성 화합물은 활성 화합물이 입의 점막을 통해 투여되도록 환자가 입속에 물고 있을 수 있도록 한 제형으로 제형화될 수 있다.

<13> 직장 투여에 적절한 투여 형태는 그러한 투여에 공지된 제형, 예를 들어 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜을 기재로 한 좌제이다.

<14> 비경구 투여에 적절한 투여 형태는 그러한 투여에 공지된 제형, 예를 들어, 적절한 용매중의 멜균 혼탁제 또는 멜균 용액제이다.

<15> 국소 투여용 투여 형태는 본 발명의 화합물이 경피 투여되도록 피부에 접촉되어 유지되도록 분산되어 있는 매트

<16> 릭스로 이루어질 수 있다. 적절한 경피 조성물은 제약적 활성 화합물을 광물유, 페트롤륨 및(또는) 왁스, 예를 들어, 파라핀 왁스 또는 밀랍과, 디메틸 솔폭시드 또는 프로필렌 글리콜과 같은 경피 투여 가속화제와 함께 혼합하여 제조할 수 있다. 별법으로, 활성 화합물을 제약상 허용되는 크림, 젤 또는 연고제 기재에 분산시킬 수 있다. 국소 제형에 함유된 활성 화합물의 양은 제형이 피부에 접촉되어 있도록 의도된 시간 동안 화합물 치료 유효성이 전달되도록 하는 양이다.

<17> 화학식(I)의 치료적 활성 화합물은 환자의 구강 또는 비강내에 에어로졸로서 분산되는 형태로 제형화될 수 있다. 그러한 에어로졸은 펌프 팩 또는 휘발성 추진제를 함유하는 압축 팩으로부터 투여될 수 있다.

<18> 본 발명의 방법에 사용되는 화학식(I)의 치료적 활성 화합물은 정맥 주입과 같은 외부 공급원으로부터 또는 몸 안에 놓여진 화합물 공급원으로부터의 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 내부 공급원에는, 예를 들어 주입될 화합물이 삼투압에 의해 연속적으로 방출되도록 한 이식 저장기, 또는 (a) 도데카노에이트 염 또는 친지방 에스테르와 같이 물에 매우 난용성인 유도체 형태로 된, 주입될 화합물의 오일성 혼탁제와 같은 액체, 또는 (b) 주입될 화합물을 위한 이식 지지체로서, 예를 들어, 합성 수지 또는 왁스상 물질 형태의 고체일 수 있는 이식물이 포함된다. 지지체는 모든 화합물을 함유하는 단일체이거나, 각각 투여될 화합물의 일부를 함유하는 연속된 수 개의 개체일 수 있다. 내부 공급원에 존재하는 활성 화합물의 양은 치료적 효과량의 화합물이 장기간에 걸쳐 전달되도록 하는 양이다.

<19> 몇몇 제형에서, 본 발명의 화합물을 매우 작은 크기의 입자, 예를 들어, 유체 에너지 분쇄에 의해 얻어진 형태로 사용하는 것이 이로울 수 있다.

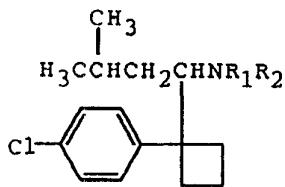
<20> 본 발명의 조성물에서 활성 화합물은, 경우에 따라 기타 상용성 제약적 활성 성분들과 함께 사용될 수 있다.

- <21> "손상된 글루코오스 내성"이란 인슐린 및 비-인슐린 의존성 당뇨병 환자를 포함한다.
- <22> "글루코오스 내성"이란 근육 조직에서의 글루코오스 소비 및 간에서의 글루코오스 생산을 포함한다.
- <23> 정상적 글루코오스 내성치로부터 벗어나면 손상된 글루코오스 내성을 의미하거나, 그러한 정도가 보다 심한 경우는 비-인슐린 의존성 당뇨병을 의미한다. 글루코오스 내성은 시간 경과에 대한 글루코오스 농도 그래프중 기준선에 대한 "곡선하 면적", 시간 경과에 대한 글루코오스 농도 그래프중 최대 글루코오스 농도(C_{max}) 또는 공복시 혈중 글루코오스 농도를 이용하여 정량화할 수 있다. 이들 어느 것에서나 정상치를 넘는 상당한 증가는 글루코오스 내성의 감소를 의미한다. 손상된 글루코오스 내성 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 환자들은 이러한 인자에 있어서 상당한 증가를 보이며, 따라서 글루코오스 내성이 감소된 것이다. 손상된 글루코오스 내성 및 비-인슐린 의존성 당뇨병의 치료에서 이들 값을 정상 글루코오스 내성에 가능한 한 가깝게 유지시키는 것이 바람직하다.
- <24> 시부트라민 염산염이 손상된 글루코오스 내성 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 환자의 글루코오스 내성을 증가(개선)시키는 능력은 다음과 같다.
- <25> 비만의 비-인슐린 의존성 당뇨병 환자 자원자가 매일 30 mg의 시부트라민 염산염을 4일 동안 투여받도록 한 임상적으로 감독된 시험에서, 글루코오스 내성 시험 결과는 글루코오스-시간 경과 그래프에서 기준선에 대한 "곡선하 면적"의 평균치는 위약을 투여받은 환자에 비교하여 시부트라민을 투여받은 환자에서 더욱 감소됨을 나타냈다. 이는 NIDDM 환자에 시부트라민 염산염을 투여하는 것이 그의 글루코오스 내성을 개선시키는데 유용함을 나타낸다.
- <26> 비만의 비-인슐린 의존성 당뇨병 환자 자원자가 매일 15 mg의 시부트라민을 12주간 투여받도록 임상적으로 감독된 또 다른 시험에서, 글루코오스 내성 시험 결과는 위약을 투여받은 환자에 비하여 시부트라민을 투여 받은 환자에서 글루코오스-시간 경과 그래프중 최대 글루코오스 농도(C_{max})의 평균치가 보다 감소되었음을 나타내었다. 이는 NIDDM 환자에 시부트라민 염산염을 투여하는 것이 그의 글루코오스 내성을 개선시키는데 유용함을 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

치료 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 그의 제약적으로 허용되는 염 및 제약적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는, 손상된 글루코오스 내성 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 환자의 글루코오스 내성을 개선시키기 위한 제약 조성물.



상기 식에서,

R₁ 및 R₂는 독립적으로 H 또는 메틸이다.

청구항 2

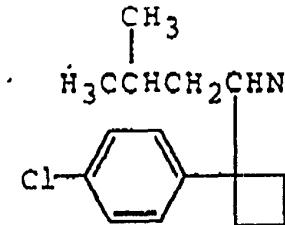
치료 유효량의 N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 염산염 및 제약적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는, 손상된 글루코오스 내성 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 환자의 글루코오스 내성을 개선시키기 위한 제약 조성물.

청구항 3

치료 유효량의 N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]-3-메틸부틸아민 염산염 일수화물 및 제약적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는, 손상된 글루코오스 내성 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 환자의 글루코오스 내성을 개선시키기 위한 제약 조성물.

요약

화학식(I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 손상된 글루코오스 내성 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 환자의 글루코오스 내성을 개선시킨다.



상기 식에서,
 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H 또는 메틸이다.